台灣中醫藥生物科技之前景

蔡金川 謝明村 林立偉 蔡汎修

義大醫院

義守大學　學士後中醫學系

(9)銀杏：中藥名白果(果實)

【來源】為銀杏科植物銀杏Ginkgo biloba L.已除去肉質外種皮的乾燥成熟種子。

【性味與歸經】甘、苦、澀，平；有毒。歸肺、腎經。

【功效】化痰定喘，止帶固精縮尿。用於：

- 肺虛喘咳，慢性喘息性氣管炎尤為適用。
- 赤白帶，白濁及小便頻數、遺尿等症。

白果(橢圓形,外殼種皮白,平滑,扁圓種仁淡黃,空隙粉性)

以生物科技開發銀杏葉新用途(一)

一、銀杏葉主成分為黃酮類、三萜內酯類。

1.黃酮類

(1) 單黃酮類主要成分有：

·槲皮素quercetin

·山奈酚kaempferol

·異鼠李素isorhamnetin

(2) 雙黃酮類主要成分有：

·穗花杉雙黃酮amentoflavone

·銀杏雙黃酮bilobetin

·白果雙黃酮ginkgetin

以生物科技開發銀杏葉新用途(二)

2.三萜內酯類成分有：

(1)銀杏內酯A、B、C、J、K、M

(ginkgolides A、B、C、J、K、M)

(2)白果內酯bilobalide

註：市售銀杏葉製劑是由24% flavone及

6% terpene lactones之萃取物

二、銀杏葉有毒成分為Alkylphenols

1.(包含anacardic or ginkgolic acids, cardanols, cardols)

2.但此成分在粗萃取物無法完全去除。

3.所以在製劑規定所含濃度須在 2.2~3 ppm之間。

銀杏葉用途(一)

- 銀杏葉以生物科技提取EGb761(專利)為世界銷售量最大的天然藥物製劑之一，大陸年產黃酮苷百噸，80%銷往國外。
- 銀杏葉具有擴張血管、降血脂、清除自由基、抗氧化等新用途。
- 銀杏葉萃取物有效預防心肌梗塞及中風發生，促進腦部血液循環，降低腦細胞老化，有預防老人癡呆症及增強記憶作用。

銀杏葉用途(二)

- 黃酮類成分有輕微的氣管平滑肌鬆弛作用，對於緩解氣喘有輔助的效果。
- 適用對象：心血管疾病的高危險群，手腳冰冷血液循環不良者，糖尿病患者，預防老人癡呆症及記憶力減退、氣喘患者。
- 德國Schwabe藥廠銀杏萃取物，年銷售額20億美元。現代中草藥研發最成功的典範。

生物科技

- 「生物科技」係指應用基因和細胞等生物知識，發展有用的產品、製程或服務
  - 例如：新藥物、療法、複製、基因改造食品和基因改良作物。
  - 包括了不斷成長的實驗室技術，這些技術用來轉化改變分子、基因和細胞，以及為了某些特殊目的，例如以生物技術方式從事藥物合成，而操控生物發展過程。
- 生物科技產業
  - 將實驗室中精密且細膩的過程，擴展到可以進行大規模的製造。

生物科技

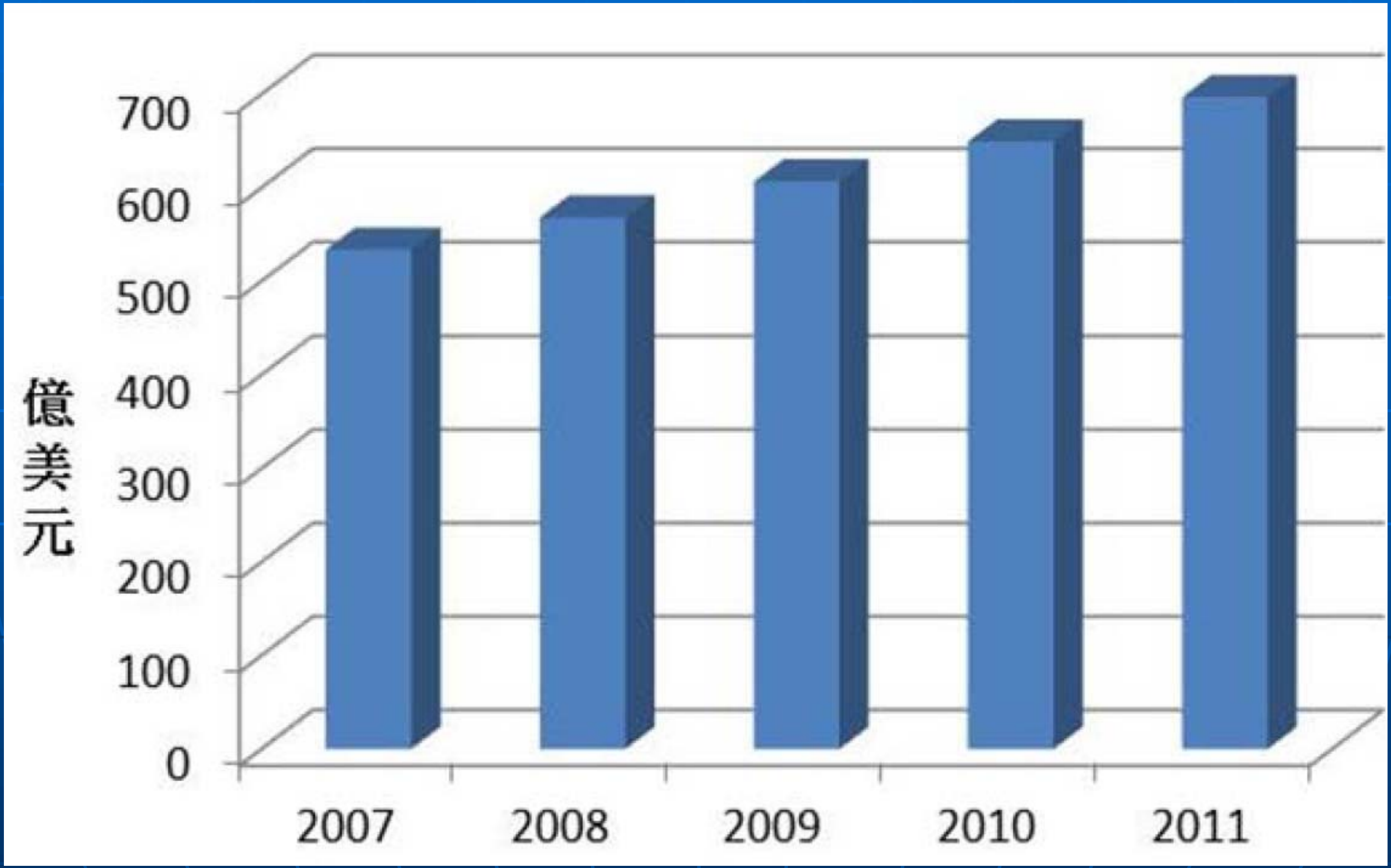
- 細胞培養
- 奈米技術
- 生物晶片
- 組織工程

- 基因重組
- 蛋白質工程
- 單株抗體
- 生物工廠

- 幹細胞研究
- 癌症研究
- 發育生物學
- 神經生物學

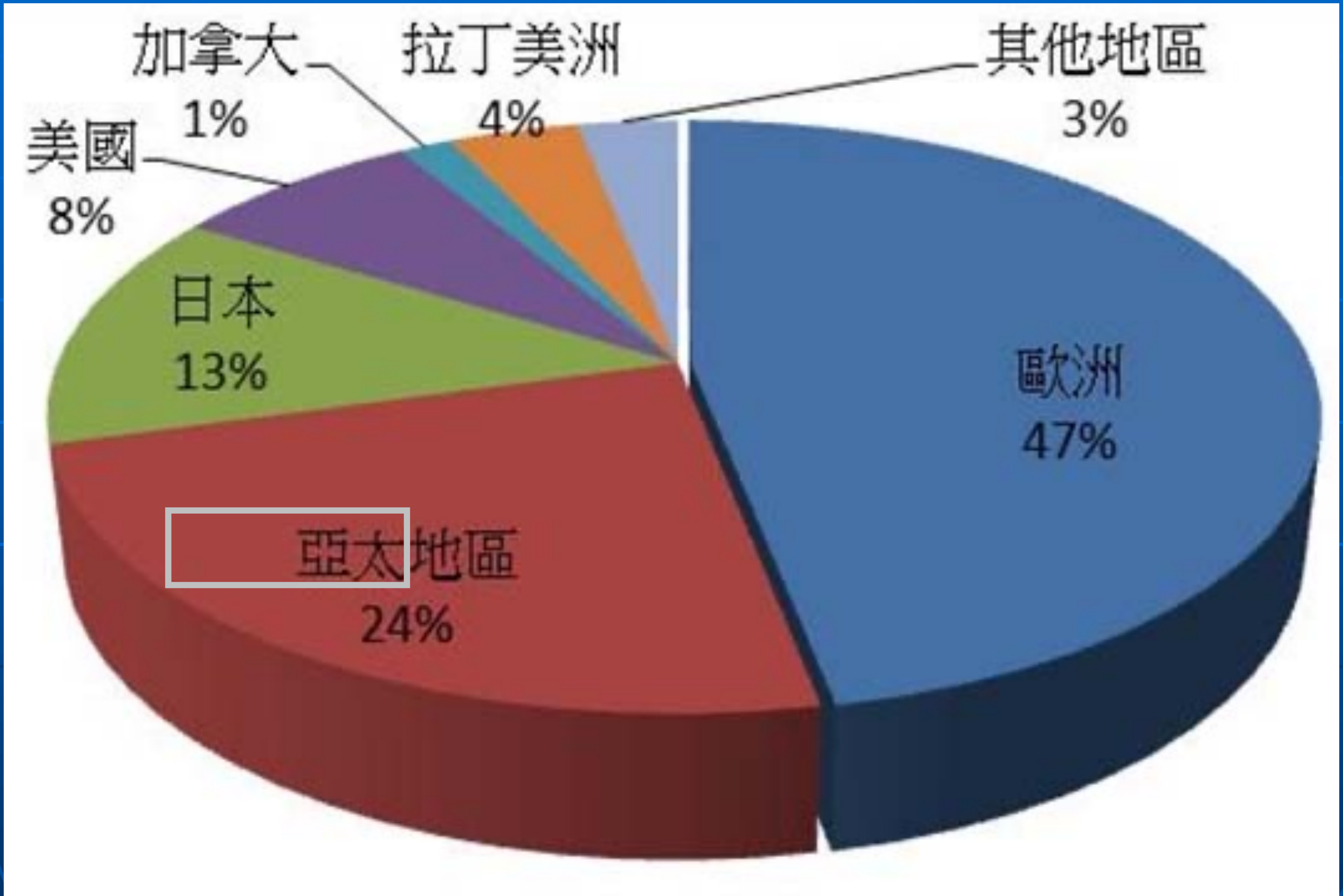
中醫藥現代化

全球中草藥科技產業發展概況(1)



資料來源：台灣經濟研究院生物科技產業研究中心

全球中草藥科技產業發展概況(2)



資料來源：台灣經濟研究院生物科技產業研究中心

早期生物科技

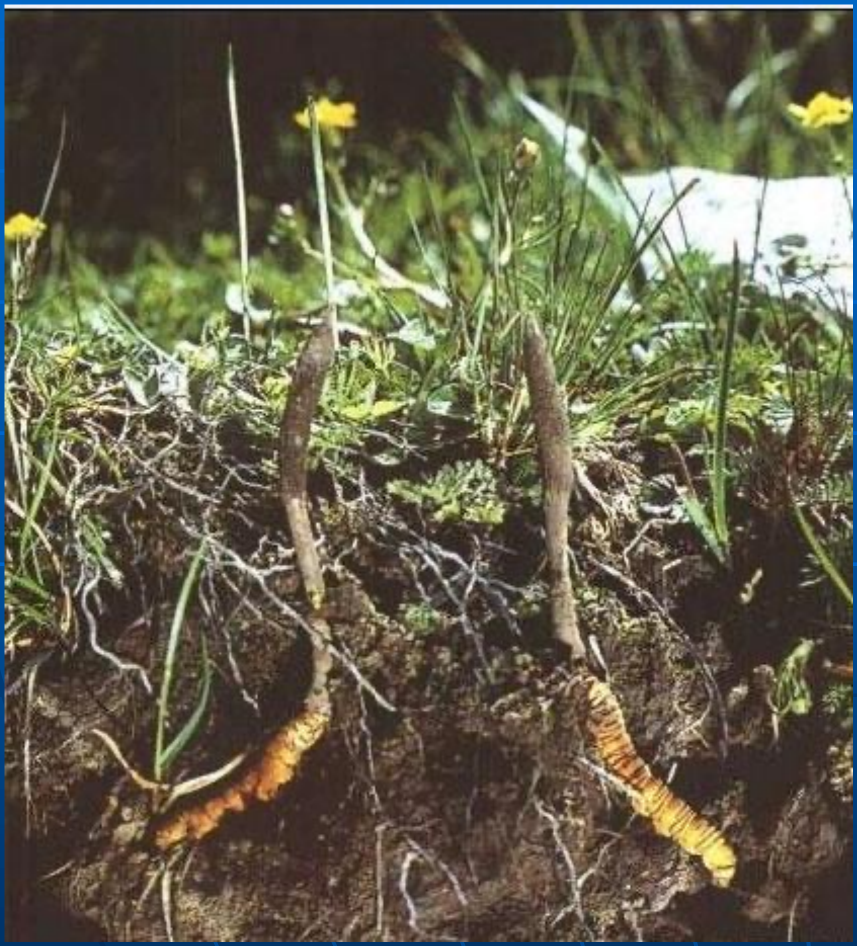
淡豆豉、神麴、紅麴
起司、酒、麵包……

早期利用生物技術的產品

近代生物科技細胞培養-菇菌類

	中文名稱	學名	培養方法	主要成分	主要功效	存在問題
1	赤芝	*Ganoderma lucidum*	段木、固態木屑、液態	多醣體、三萜類	調節免疫系統、護肝、促進新陳代謝	培養期不易控制
3	牛樟芝	*Antrodia cinnamomea*	段木、固態木屑、液態	多醣體、三萜類	調節免疫系統、護肝	品質不穩定
4	雲芝	*Coriolus versicolor*	段木、自然枯木、液態	多醣體(psk、psp)	抗乳癌、肝癌、肺癌	
5	桑黃	*Phellinus linteus*	段木、固態玉米蕊、液態	多醣體	抗癌(乳癌)、增強疫力	人工培養未成熟
6	冬蟲夏草	*Cordyceps sinensis*	野生(海拔3000公尺以上)固態木屑、液態	蟲草素、蟲草酸	防治氣管、肺、腎、及心血管等疾病	無法用人工培養
7	北蟲草(蛹蟲草)	*Cordyceps militaris*	固態米、液態			

冬蟲夏草



子實體

蟲體＋菌絲體

冬蟲夏草的人工培養

- 液態培養
- 固態培養

萃取有效成分

中藥生物科技-癌症應用

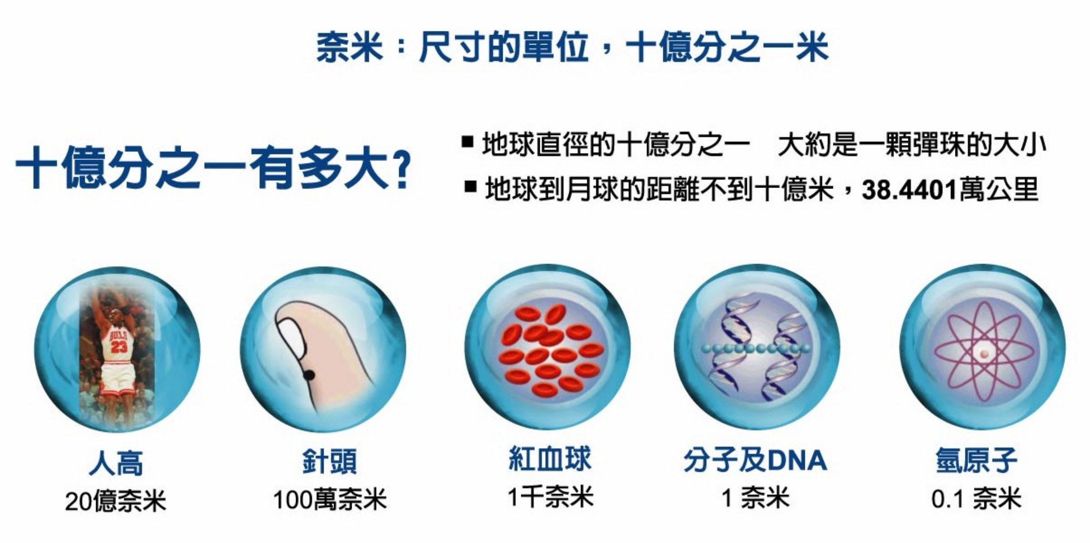
- 雲芝
  - 來源
    - 多孔菌科植物彩絨革蓋菌*Coriolus versicolor* (雲芝)的子實體或菌絲體
  - 性味歸經
    - 甘，平，歸心、脾、肝、腎經 。
  - 功效
    - 健脾利濕，清熱解毒。用於溼熱黃疸，脇痛，倦怠乏力

Krestin(克速鎮)®

Kureha 吳羽株式會社

- Krestin- Polysaccharide-K is a protein-bound polysaccharide
  - 是一種從雲芝菌絲體當中所萃取出的多醣體，目前在台灣被歸類於西藥，而且衛生署還核准使用於消化系統癌症的治療。
- Krestin用於大腸直腸癌
  - 手術之後使用輔助性的化學治療配合Krestin，會比單純只有使用輔助性的化學治療，可以帶給病患更多的好處。
  - 對於五年的整體存活時間而言：
    - 可以降低29%的整體死亡危險性及28%的復發危險性

中藥奈米生物科技？



奈米材料：1~100nm稱之

- 超微粉碎技術
  - <u>傳統粉碎加工中藥的設備</u>：
    - 錘擊式、球磨式、流動式、截切式、滾動式....等多種粉碎設備。
      - 機械能→熱能
    - 以致藥材的一些有效活性成分分解，或變黏、變軟，影響粉碎的正常進行。
  - 超微粉碎技術可使中藥材在粉碎過程中保持其藥性，避免藥物破壞

奈米藥物載體技術

- 奈米載藥控釋系統
  - 奈米級的膠態給藥系統，又稱為毫微粒，是粒徑介於10～1000nm的固態膠體顆粒。
- 釋放方式：
  - 透過囊壁瀝濾、滲透、擴散、基質本身的緩釋。

中藥奈米化產品

成分：當歸, 白朮, 白芍, 甘草,
青皮, 乾薑, 茯苓, 薄荷

功效：保肝健脾, 失眠困擾, 經前症候群, 更年期障礙, 安穩精神, 舒緩壓力
幫助入睡. 男女皆適用

利用cDNA microarray評估scopolamine對大鼠海馬迴基因表現差異

protocol

⇩將cDNA (complementary DNA)放入96孔盤

⇩再利用probe (探針)置放於耐龍薄膜的表面

⇩取海馬迴mRNA

⇩進行雜交(hybridization)反應

本研究首次發現經由scopolamine誘發大鼠海馬迴基因表現差異的有

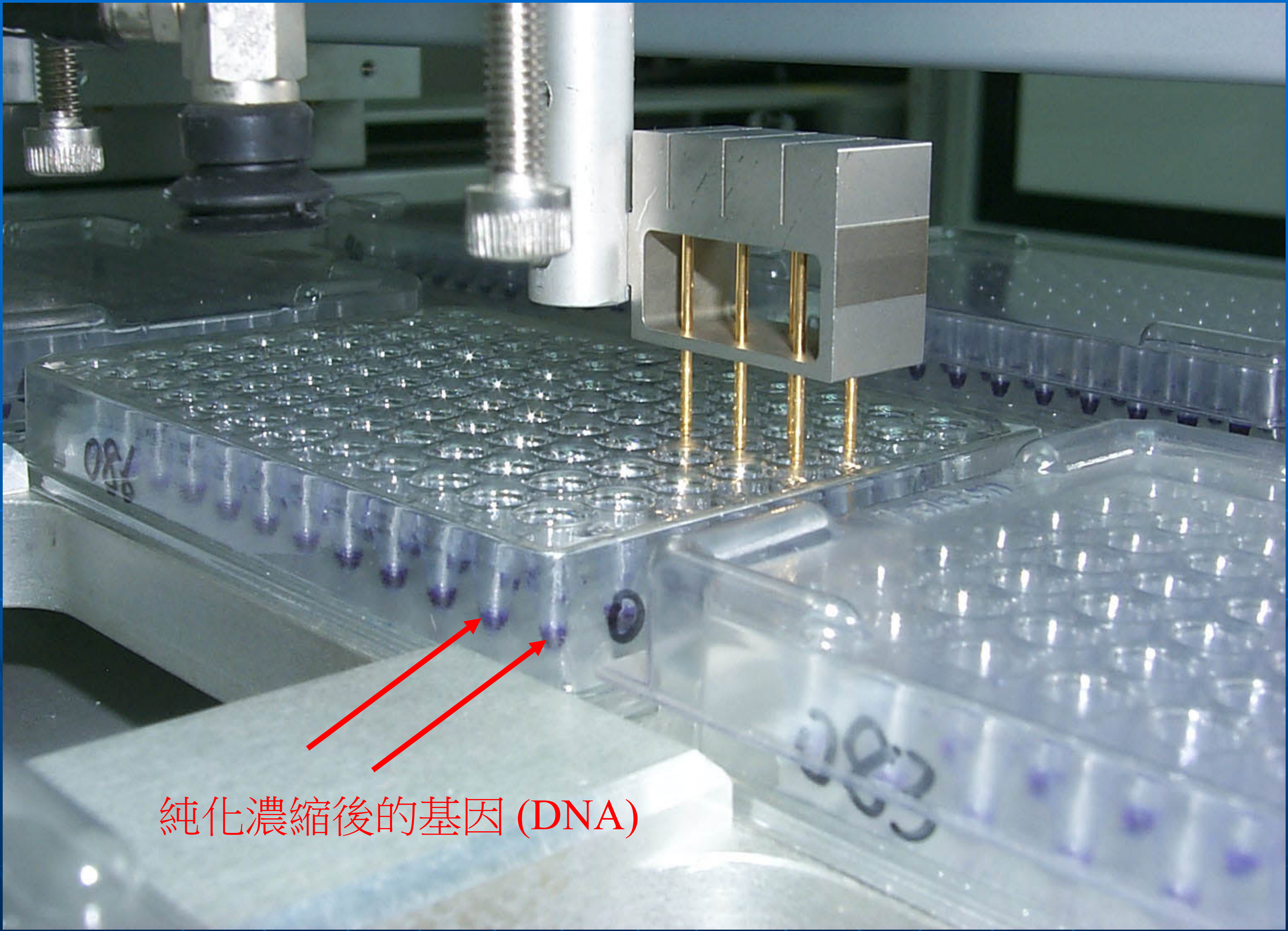
- *Alzheimer's disease*
- *Muscarinic receptor signal transduction*
- *Other*

ELSEVIER
Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Life Sciences 73 (2003) 1007–1016
Life Sciences
www.elsevier.com/locate/lifescie

Differential gene expression of scopolamine-treated rat hippocampus-application of cDNA microarray technology

Ming-Tsuen Hsieh, Chia-Ling Hsieh, Li-Wei Lin, Chi-Rei Wu, G.S. Huang*
Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College, 91 Hsueh Shih Road, Taichung 404, Taiwan, ROC

Received 15 July 2002; accepted 3 February 2003


純化濃縮後的基因 (DNA)

中草藥研發之前景

- WHO公布威脅人類健康及生命之人口老化及十大疾病：
  - 心血管疾病(高血壓、高血脂)
  - 惡性腫瘤(癌、肝硬化)
  - 愛滋病
  - 糖尿病
  - 憂鬱症
  - 人口老化
- 可用於防治老化及世界十大疾病之中草藥為研發前景。

中草藥研究之前景

1.美國食品藥物管理局2000年8月公布植物性藥品草案綱領：

·中藥複合成分→申請臨床試驗

·典籍記載完整的中草藥→臨床第二期試驗

2.單味藥材，複方→複合有效成分

3.開發新的藥理作用或新方劑

4.食品→健康食品→藥品

- 歐洲最暢銷的草藥產品，包括
  - 菊科球菊屬的紫矢車草(Echinacea)：可提昇免疫系統功能
  - 銀杏(Ginkgo biloba)：能促進血液循環、預防心血管疾病老年癡呆、增強記憶及抗氧化作用
  - 人參(Ginseng)
  - 綠茶(Greentea)： 抗氧化作用
  - 卡瓦根(Kava-Kava)：抗憂鬱
  - 鋸棕櫚(Saw palmetto)： 治療攝護腺腫大
  - 金絲桃科的聖約翰草(St John‘swort)：抗憂鬱
  - 纈草(Valerian)：抗失眠、壓力
- 這八項產品均宣稱具療效且證據充分，占總市場40%-45%

(生技中心，2003)

臺灣中草藥產業發展概況

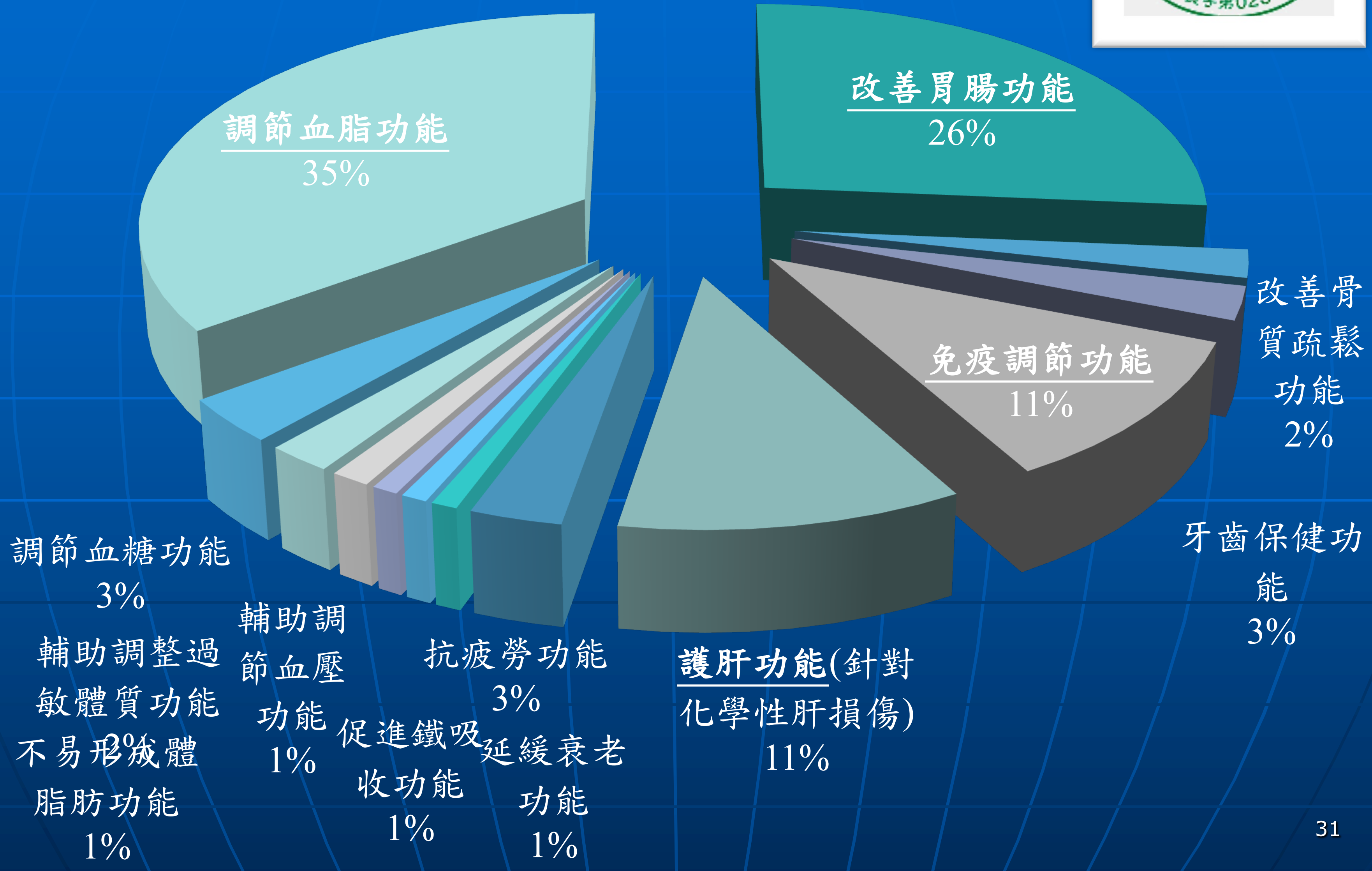
- 根據生物技術開發中心(2009)估計
  - 臺灣中草藥產品相關市場約新台幣200~250 億元，其中：
    - **中藥製劑**（含中藥傳統製劑和中藥濃縮製劑）占約28%
    - 其餘為食補（35%）
    - **保健產品**（37%）。

台灣健康食品管理現況

- 改善胃腸功能
- 改善骨質疏鬆功能
- 牙齒保健功能
- 免疫調節功能
- 護肝功能(針對化學性肝損傷)
- 抗疲勞功能
- 延緩衰老功能
- 促進鐵吸收功能
- 輔助調節血壓功能
- 不易形成體脂肪功能
- 輔助調整過敏體質功能
- 調節血糖功能
- 調節血脂功能

總共13種保健食品功能被規範

健康食品管理法



調節血脂功能 35%
改善胃腸功能 26%
改善骨質疏鬆功能 2%
免疫調節功能 11%
牙齒保健功能 3%
護肝功能(針對化學性肝損傷) 11%
抗疲勞功能 3%
延緩衰老功能 1%
促進鐵吸收功能 1%
輔助調節血壓功能 1%
調節血糖功能 3%
輔助調整過敏體質功能 2%
不易形成體脂肪功能 1%

健康食品管理法

名次	功能訴求	件數
1	調節血脂功能	84
2	改善胃腸功能	63
3	護肝功能	26
4	免疫調節功能	26
5	調節血糖功能	8
6	抗疲勞功能	7

迄今(截至2012 年11月26日止)，共有239 種產品通過認證衛署健食字第A00001號~A00227號

衛署健食字第A00150號
核可日期 98.03.22

- 中文品名
  - 台糖釋蟲草
- 保健功效相關成分
  - 釋蟲草粉末
  - 克和麥角固醇（Ergosterol）
- 保健功效
  - 根據動物試驗結果證實：有助於**促進免疫**細胞增生能力

衛署健食字第A00124號
核可日期 97.05.30

- 中文品名
  - 國鼎牛樟芝菌絲體
- 保健功效相關成分
  - 樟芝
  - 安卓奎諾爾® (Antroquinonol®)為品管指標成分
- 功效類別
  - 護肝
- 保健功效
  - 根據動物試驗結果，對四氯化碳誘發大鼠肝臟的損傷，有助於降低血清中GPT (ALT)值。

衛署健食字第A00190號
核可日期 99.11.19

- 中文品名
  - 利得牛樟芝固態培養菌絲體膠囊
- 保健功效相關成分
  - 可能總三萜（Possible Triterpenoids）腺苷 (Adenosine)
- 功效類別
  - 免疫調節
- 保健功效
  - 本產品經動物試驗結果顯示:
  - (1)有助於促進免疫細胞增生能力。
  - (2)有助於促進吞噬細胞活性。
  - (3)有助於促進自然殺手細胞活性。

台灣中藥/植物新藥發展前景(1)

企業名稱	植物新藥/中藥新藥	適應症	研發進展	備註
彥臣生技	壽美降脂一號	降血脂	取得中藥新藥藥證，已上市	紅麴
懷特生技	PHN013（懷特血寶®注射劑）	癌因性中重度疲憊症	取得植物新藥藥證	黃耆
	PHN033	治療糖尿病腎病變	臨床I/II 期	山藥

台灣中藥/植物新藥發展前景(2)

企業名稱	植物新藥/中藥新藥	適應症	研發進展	備註
中天生技	MS-20 化療漾內服液	化療輔助劑	臺灣：取得中藥新成藥藥證美國：臨床二期	大豆發酵液
	Herbiron	貧血	完成第三期臨床試驗，新藥查驗登記中	四物湯加上甘胺酸亞鐵
	MB-6	轉移性大腸直腸癌	臨床二期（美國）	螺旋藻、薑黃、樟芝粉

台灣中藥/植物新藥發展前景(3)

企業名稱	植物新藥/中藥新藥	適應症	研發進展	備註
順天生技	SB221	高血壓	臨床二期	苦荊散
泰宗生技	TCM-700C	C 型肝炎	臨床二期	冬蟲夏草
德英生技	SR-T100	日光性角化症	臨床三期	黃水茄

銀杏研發之殷鑑

- 2009年JAMA(Vol. 302, No 24. 2663-2670)發表：
- 從2000~2008年針對平均79歲老人追蹤評估：分二組：

  試驗組(1545人)：服用G. biloba 120mg每天2次。

  對照組(1524人)placebo：
- 結果顯示對於老年人智能衰退並無預防及治療效果。

馬兜鈴酸 (Aristolochic Acid)

- 1991年，比利時學者Vanherweghem等發現一婦女在服用含有廣防己的中草藥減肥時出現進行性腎損害，表現為腎間質纖維化。這一事件引起了世界廣泛的關注。
- 衛生署在民國90年10月1日公佈「**關木通**、**廣防己**、**青木香**、**天仙藤**、**馬兜鈴**」應於標籤或包裝上加註『長期連續服用可能會造成腎衰竭副作用的警語』

苦藤茶

- 基原：防己科青牛膽屬植物中華青牛膽 Tinospora sinensis （Lour.） Merr.，以藤莖入藥 。
- 功能主治：舒筋活絡，祛風止痛。用於風濕痺痛，坐骨神經痛，腰肌勞損，跌打損傷 。
- 毒性：急性肝炎合併黃疸。

專 利

專利名稱	國別	專利號碼	發明人	專利期間
甲狀腺機能亢進症治療劑(延胡索)	中華民國	57108	謝明村等	1992.6.11-2007.6.10
Treatment of hyperthyroidism with dl-tetrahydropalmatine	美國	5242926	謝明村等	1993.9.7-2010.9.6
Tetrahydropalmatine for the treatment of hyperthyroidism	日本	1966561	謝明村等	1994.10.12-2014.10.11

專 利

專利名稱	國別	專利號碼	發明人	專利期間
增強智能之醫藥組合物 (當歸—阿魏酸)	中華民國	189515	謝明村等	2003.11.01-2020.6.15
用於治療及預防記憶衰退之醫藥組合物 (何首烏—emodin)	中華民國	I 259771	謝明村等	2006.08.01-2023.10.15

專 利

專利名稱	國別	專利號碼	發明人	專利期間
Composition for treating diseased liver (茵陳蒿湯)	美國	7,150,886	謝明村等	2006.12.19-
肝臓病治療用医薬組成物及びその製造方法(茵陳蒿湯)	日本	特許第4220426号	謝明村等	2008.11.21 2013.11.20
Methods for producing extracts of Boehmeria frutescens Thunberg or Boehmeria nivea for hepatitis treatment	美國	7,431,946 B2	謝明村等	2008.10.07 2013.10.06
Pharmaceutical mixture for hepatitis treatment and its preparation method	美國	7,799,353 B2	謝明村等	2010.09.21

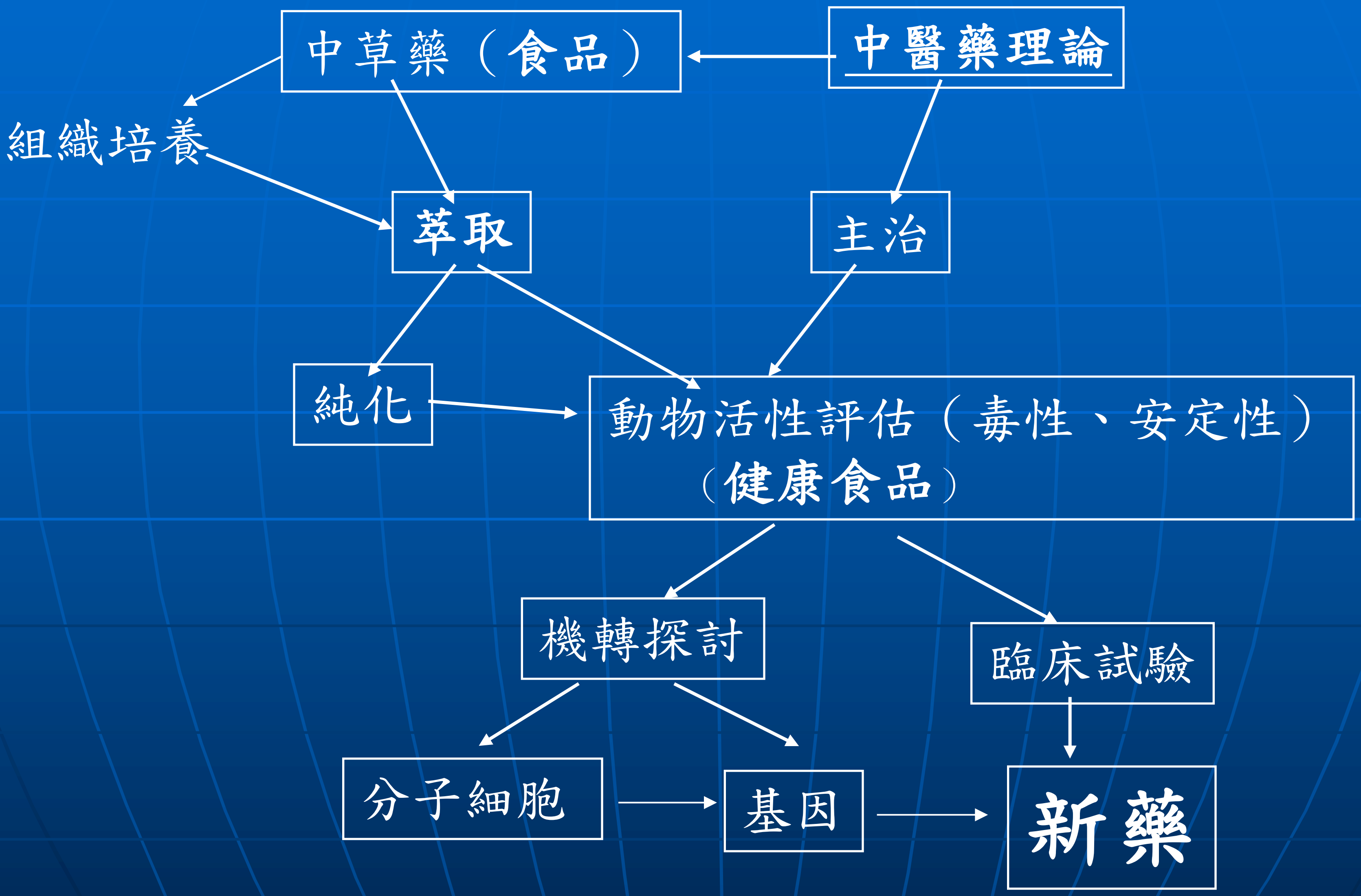
中草藥未來前景(1)

（一）中草藥生產技術科學化
（二）促進中草藥產品達國際化標準
（三）藥材及飲片之品質規格化

1. 推動中藥材包裝標示。
2. 針對重金屬、黃麴毒素與異常物質，訂定限量標準。
3. 完備源頭管理機制。

（四）傳統方劑之加值化
（五）輔導特色藥廠之成型，開發高附加價值之產品
（六）形成區域性外銷聯盟，拓展國際市場
（七）加速中草藥新藥上市輔導
（八）完善中草藥研發環境，協助產業發展

中草藥未來前景(2)


中草藥（食品）
中醫藥理論
組織培養
萃取
主治
純化
動物活性評估（毒性、安定性）
（健康食品）
機轉探討
臨床試驗
分子細胞
基因
新藥

中草藥未來錢景

1000
中華民國
中央銀行
AA0000000AA
AA0000000AA
樣
張
壹仟圓
1000

1000
樣
張
壹仟圓

NIPPON
1000
ONE DOLLAR
THE UNITED STATES OF AMERICA
FEDERAL RESERVE NOTE
I 29846531 A
50
PADESÁT
KORUN ČESKÝCH
ČESKÁ NÁRODNÍ BANKA
NĂM NGHÌN
ĐỒNG
5000
Central Bank of Egypt
FIFTY PIASTRES
بنك نكارا مليسيا
AS2495799
GUARANIES
ZHONGGUO RENMIN
IN GOD

Summary

中醫藥
現代化

生技&基因
產業化

醫療產業
國際化

臨床
科學化